



## MARGARIDA D AMARAL

### **UM ROTEIRO PARA O TRATAMENTO DA FIBROSE QUÍSTICA: DA TERATIPAGEM À MEDICINA PERSONALIZADA**

BioISI – Instituto de Biossistemas & Ciências Integrativas, Faculdade de Ciências, Universidade de Lisboa

*A fibrose quística (FQ) é uma doença recessiva causada por mutações num único gene que codifica a proteína CFTR, um canal aniónico que equilibra a homeostase do fluidos epiteliais. A disfunção da CFTR resulta em infeções pulmonares crónicas, insuficiência pancreática e suor com elevada concentração de cloreto de sódio [1]. Desde a descoberta do gene CFTR em 1989, uma comunidade científica única aumentou significativamente a nossa compreensão dos mecanismos da FQ [2]. O conhecimento destes fatores levou a um avanço espetacular no tratamento, desde o controlo dos sintomas (substituição de enzimas pancreáticos, antibióticos, mucolíticos) até às atuais terapias direcionadas, nomeadamente os moduladores CFTR (CFTRm) que alteram cirurgicamente as propriedades da proteína mutante de forma específica de mutação, assim melhorando significativamente a esperança de vida e a qualidade de vida [3]. As abordagens emergentes de genotipagem, como a terapia genética/mRNA [4], são promissoras para futuros tratamentos curativos para todas as pessoas com FQ. Paralelamente, a medicina de precisão está a revolucionar os cuidados da FQ através de terapêuticas específicas para cada paciente, nomeadamente para pessoas com FQ cujos genótipos não são elegíveis para CFTRm [5,6]. No entanto, ainda existem desafios, incluindo o elevado custo do tratamento, problemas de acessibilidade e variabilidade na resposta dos pacientes, para não mencionar a elevada propensão das pessoas com FQ para o cancro. A FQ é um excelente modelo para a medicina translacional, destacando a relevância da investigação fundamental neste processo. A aprendizagem que ganhámos desta investigação na FQ podem podem-se aplicar em abordagens terapêuticas para outras patologias [6].*

*Trabalho suportado por UID/04046/2025 (FCT/MCTES PT), SRC 026 (CF Trust, UK); H2020-SC1-2017-755021 HORIZON-MSCA-2022-DN-01-01-101120108 (ambos da EU).*

# **A ROADMAP FOR THE TREATMENT OF CYSTIC FIBROSIS: FROM THERATYPING TO PERSONALIZED MEDICINE**

*Cystic Fibrosis (CF) is a recessive disorder caused by mutations in a single gene encoding CFTR, an anion channel that balances epithelial fluid homeostasis. CFTR dysfunction results in chronic lung infections, pancreatic insufficiency, and salty sweat [1]. Since CFTR gene discovery in 1989, a unique scientific community has significantly increased our understanding of CF mechanisms [2]. Such knowledge led to a spectacular advancement in treatments from symptom management (pancreatic enzyme replacement, antibiotics, mucolytics) to targeted therapies, namely CFTR modulators (CFTRm) that surgically alter the properties of the mutant protein in a mutation-specific way and significantly improving life expectancy and quality of life [3]. Emerging genotype-agnostic approaches, such as gene/mRNA therapy [4], hold promise for future curative treatments for all people with CF (pwCF). In parallel, precision medicine is revolutionizing CF care through patient-specific therapies, namely for pwCF whose genotypes are not eligible for CFTRm [5,6]. However, challenges remain, including high treatment costs, accessibility issues, and variability in patient response, not to mention the high propensity of pwCF for cancer. CF is a model for translational medicine, highlighting the relevance of fundamental research. Insights gained from CF research may also inform therapy development for other genetic diseases [6].*

*Work supported by UID/04046/2025 (FCT/MCTES PT), SRC 026 (CF Trust, UK); H2020-SC1-2017-755021 HORIZON-MSCA-2022-DN-01-101120108 (both from EU).*

## **Referências/References**

- [1] De Boeck K & Amaral MD (2016) *Lancet Respir Med* **4**:662-74.
- [2] Amaral MD (2023) *J Physiol* **601**:1573.
- [3] Amaral MD (2021) *Eur J Med Chem* **210**:112989.
- [4] Clarke LA & Amaral MD (2023) *Pharmaceutics* **15**:260.
- [5] Amaral MD (2022) *Curr Opin Pharmacol* **63**:102201.
- [6] Amaral MD, Pankonien I (2024) *J Cyst Fibros* **24**:10-15.
- [7] Amaral MD et al (2020) *Int J Mol Sci* **21**:3133.